

## АЛГОРИТМ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕСТРУКТИВНЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЁГКИХ И ЕГО ОБОСНОВАНИЕ



Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Введение.** При деструктивных формах туберкулёза лёгких, особенно при наличии лекарственной устойчивости микобактерий, один из путей повышения эффективности терапии – применение коллапсотерапевтических методик в разных модификациях.

**Цель исследования.** Разработать и обосновать алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких с применением искусственного пневмоторакса (ИП).

**Материал и методы.** Сформирована когорта – 84 человека с деструктивным туберкулёзом лёгких, разделённая на две группы. В основной группе (химиотерапия (ХТ)+ИП) было 42 пациента, в группе сравнения (ХТ) – также 42.

**Результаты.** Сформулирован алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулёза лёгких. В срок до 6 месяцев абациллирование в основной группе (ОГ) достигнуто в 61,9% случаев, в группе сравнения (ГС) – в 18,9% (8 чел.,  $p < 0,05$ ), к 10 месяцу лечения закрытие полостей распада в ОГ достигнуто в 78,7% случаев, в ГС – 42,8% ( $p < 0,05$ ), а к 12 месяцам – 92,1 и 52,4%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Использование алгоритма комплексного лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких позволяет достичь абациллирования в более ранние сроки (до 6 месяцев – у 61,9%); повысить частоту закрытия полостей на 39,6%, добиться повышения клинического излечения (по данным отдалённых результатов лечения) на 23,8%, снижения амплификации лекарственной устойчивости на 14,3%, летальности – на 11,9%.

**Ключевые слова:** деструктивный туберкулёз, прогнозирование, предикторы, искусственный пневмоторакс, комплексное лечение, алгоритм, специфичность, чувствительность.

**Для цитирования:** Шейфер, Ю. А. Алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулеза легких и его обоснование / Ю. А. Шейфер, И. С. Гельберг // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 1. С.36-39. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-36-39>.

### Введение

На фоне снижения заболеваемости и смертности от туберкулёза (ТБ) в мире в его клинической структуре наблюдаются серьёзные негативные изменения, главное из которых – увеличение доли пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой (ШЛУ) [1, 2].

«ТБ – заболевание, требующее комплексного лечения» [3]. В настоящее время во фтизиатрии часто используется только этиотропная терапия ТБ – химиотерапия (ХТ), хотя ее ведущее место не вызывает сомнений. Однако далеко не всегда ХТ достаточно эффективна, прежде всего при наличии МЛУ и ШЛУ МБТ, отягощающих факторов и особенно их сочетания. В связи с этим необходимо более широко использовать принципы комплексного лечения ТБ, т. е. наряду с химиопрепаратами применять необходимый арсенал патогенетических, физиотерапевтических, коллапсотерапевтических и хирургических методов лечения ТБ [3, 4].

При деструктивных формах ТБ, особенно при наличии МЛУ и ШЛУ МБТ, один из путей повышения эффективности терапии – применение коллапсотерапевтических методик в разных модификациях (искусственного пневмоторакса (ИП), пневмоперитонеума, клапанной бронхооблокации (КББ)) наряду с хирургическим лечением [5, 6].

Следует отметить, что многие вопросы их применения и оценки эффективности остаются неразработанными и малоизученными.

**Цель исследования:** разработать и обосновать алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких с применением искусственного пневмоторакса.

### Материал и методы

Критерии включения в ретроспективное исследование: наличие деструкции лёгочной ткани при очаговом, инфильтративном, подостром диссеминированном ТБ лёгких; кавернозном ТБ лёгких.

Критерии исключения: туберкулёзные процессы без деструкции, милиарный, хронический диссеминированный ТБ лёгких, фиброзно-кавернозный ТБ лёгких (ФКТ), цирротический ТБ лёгких, казеозная пневмония.

С целью его обоснования была сформирована когорта – 84 человека с деструктивным ТБ лёгких, разделённая на две группы. В основной группе (ХТ+ИП) было 42 пациента, в группе сравнения (ХТ) – также 42, у всех пациентов выявлено бактериовыделение. Группы сопоставимы по возрасту и полу. В обеих группах преобладали лица мужского пола с инфильтративным ТБ лёгких в фазе распада (57,1 и 59,5%, соответственно,  $p > 0,05$ ), преобладали повторно леченные пациенты (59,5 и 51%, соответственно,  $p > 0,05$ ), высокий процент МЛУ-ТБ (73,8 и 76,2%, соответственно,  $p > 0,05$ ), практически в половине случаев наблюдался распространённый туберкулёзный процесс, (54,8 и 59,5%, соответственно,  $p > 0,05$ ), чаще наблюдалась одна полость распада (76,2 и 69%, соответственно,  $p > 0,05$ ), в обеих группах высокий процент отя-

гощающих факторов. У всех пациентов при использовании метода прогнозирования установлена высокая вероятность сохранения полостей распада на фоне ХТ.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета обработки данных Statistica for Windows, версия 10.0, и офисного приложения Excel. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для построения математической модели прогнозирования с помощью анализа «Логистическая регрессия» определяли прогностическое значение изучаемых показателей. Получив окончательный набор наиболее важных переменных (предикторов), строили регрессионное уравнение. Расчет чувствительности, специфичности осуществлялся на основе построения и анализа ROC-кривых.

Нами разработаны три модели математического прогнозирования:

1. Модель прогнозирования вероятности сохранения полостей распада на фоне ХТ (Способ прогнозирования закрытия полости распада у пациентов с деструктивными формами туберкулеза лёгких на фоне химиотерапии : пат. 22080, Респ. Беларусь):

$$Z1 = 6,456 - 4,907 * \text{КФ} - 3,682 * \text{КП} - 2,169 * \text{СЗА} - \text{А}, \quad (1)$$

где: КФ (клиническая форма) = 0 при инфильтративном ТБ лёгких в фазе распада; КФ = 1 при кавернозном;

КП (количество полостей распада) = 0 при наличии 1 полости распада; КП = 1 при наличии 2 полостей и более;

СЗА – синдром зависимости от алкоголя (0 – признака нет, 1 – признак есть);

А = 0 абациллирование получено в срок до 3 месяцев; А = 4,115 – 3-4 месяца; А = 5,189 – 5-6 месяцев; А = 25,249 – при отсутствии абациллирования.

Чувствительность метода составляет 97,0%, специфичность – 80,6%

2. Модель прогнозирования длительности ХТ до начала ИП («Способ прогнозирования длительности проведения химиотерапии до наложения искусственного пневмоторакса у пациента с деструктивной формой туберкулеза лёгких» пат. 22405 Респ. Беларусь):

$$Z2 = -5,617 + 1,305 * (\text{В}) + 3,617 * (\text{МЛУ}) + 1,344 (\text{Д}), \quad (2)$$

где: В = 1 – возраст более 30 лет; В = 0 – возраст менее или равен 30 годам;

МЛУ = 1 при ее наличии и равно 0 при отсутствии;

Д = 1 – диаметр полости распада более 2 см; Д = 0 – диаметр менее или равен 2 см.

Чувствительность метода составляет 90,0%, специфичность – 75%.

3. Модель прогнозирования длительности применения ИП в комплексном лечении (Способ прогнозирования длительности применения искусственного пневмоторакса при лечении де-

структивной формы туберкулеза лёгких : пат. 22153 Респ. Беларусь):

$$Z3 = -1,076 + 1,385 * (\text{МЛУ}) + 1,315 * (\text{Пр}) + 1,357 * (\text{пол}) + 0,835 * (\text{ИС}), \quad (3)$$

где: МЛУ = 1 при ее наличии и равно 0 при отсутствии;

Пр = 1 – при наличии туберкулёзного процесса в объеме двух и более сегментов; Пр = 0 – при процессе менее двух сегментов;

Пол = 1 – женский пол и 0 – мужской пол;

ИС = 1 – при наличии интоксикационного синдрома, ИС = 0 – при его отсутствии.

Чувствительность метода составляет 65,5%, специфичность – 83,3%.

### **Результаты и обсуждение**

На основании полученных данных нами сформулирован алгоритм лечения пациентов с деструктивными формами туберкулеза лёгких.

После первого контрольного рентгенологического обследования в каждом конкретном случае используются основные предикторы закрытия полостей распада и решается регрессионное уравнение 1. На основании данного уравнения рассчитывается значение Z1. При  $Z1 \geq -1,304$  прогнозируется закрытие полости распада у пациентов с деструктивным туберкулёзом лёгких в условиях ХТ, при  $Z1 < -1,304$  – полость распада в лёгочной ткани, вероятно, не закроется. Далее решается вопрос о тактике лечения пациента. При  $Z1 \geq -1,304$  показана ХТ с рентгенологическим контролем согласно принятым клиническим протоколам. При  $Z1 < -1,304$  целесообразно решение вопроса о более раннем применении ИП или хирургического лечения, показана консультация торакального хирурга. В случае возможности применения ИП выполняется прогнозирование длительности ведения ХТ до наложения ИП, оцениваются основные предикторы сроков ведения ХТ до наложения и решается уравнение 2. При  $Z2 \leq -2$  прогнозируют срок ХТ до наложения ИП (3 месяца), если  $Z2 > -2$  – до 6 месяцев. Затем прогнозируется длительность применения ИП. Для этого выполняется оценка основных предикторов длительности применения ИП и решается регрессионное уравнение 3. При  $Z3 \leq 1,07$  прогнозируют длительность применения ИП в течение 3 месяцев, при  $Z3 > 1,07$  – до 6 месяцев.

Таким образом, использование данного метода позволяет определить показания для применения ИП на ранних этапах и оптимизировать методику его применения.

С целью обоснования алгоритма оценены непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Длительность ИП в основной группе (ОГ) составила 3 месяца у 20 пациентов (47,6%) и у 22 (52,4%) – до 6 месяцев. При наложении и последующем ведении ИП возникали некоторые осложнения: спонтанный пневмоторакс – у 2 пациентов (4,8%), пневмоплеврит – у 6 (14,3%), выраженная болевая реакция при первичном на-

ложении ИП – у 6 (14,3%), которые не помешали продолжению ИП.

К моменту прекращения ИП у 40 (95,2%) пациентов достигнуто прекращение бактериовыделения, у 39 (93%) – закрытие полости распада. В группе сравнения (ГС) показатель абациллирования составил 88,1% (37 пациентов,  $p > 0,05$ ), закрытие полостей распада достигнуто в 52,4% (22 пациента,  $p < 0,05$ ) случаев.

В срок до 6 месяцев абациллирование в ОГ было достигнуто в 61,9% случаев (26 пациентов), ГС – в 18,9% (8 человек,  $p < 0,05$ ), к 10 месяцу лечения закрытие полостей распада в ОГ достигнуто в 78,7% случаев, в ГС – 42,8% ( $p < 0,05$ ), а к 12 месяцам – 92,1 и 52,4%, соответственно ( $p < 0,05$ ).

Результаты комплексного лечения и использования только ХТ через 24 месяца следующие: успешное лечение в ОГ в срок 24 месяца составило 80,9% (34 пациента), у 6 пациентов (14,3%) возобновилось бактериовыделение и отмечена отрицательная рентгенологическая динамика. Наблюдался один летальный исход (2,4%) вследствие развития нежелательных реакций ХТ, у пациента развился тяжелый токсический гепатит. У 3 пациентов (7,1%), у которых в ходе комплексного лечения не удалось достигнуть закрытия полостей распада, развился ФКТ. В ГС за данный период успешное лечение составило 47,6% ( $p < 0,05$ ), неэффективное лечение – 14,3 и 33,3% ( $p < 0,05$ ), соответственно. К 48 месяцам клиническое излечение в ОГ составило 88,1% (37 пациентов), только у одного пациента результат оценен как неэффективное лечение (2,4%). Один пациент с ФКТ в сроки 36–48 месяцев само-

вольно прервал курс ХТ. Летальность составила 4,8%, при этом у одного из них лечение ТБ было эффективным. Таким образом, отдаленные результаты лечения пациентов ОГ следует считать достаточно высокими. В ГС к 48 месяцам клиническое излечение составляет 64,3% случаев ( $p < 0,05$ ), однако отмечается увеличение доли пациентов с ФКТ – с 4,8 до 16,7%. В процессе наблюдения у трех пациентов из ОГ (7,1%) наблюдалось развитие амплификации ЛУ: у одного (2,4%) ЛЧ перешло в пре-ШЛУ МБТ, у двух (4,7%) МЛУ – в ШЛУ МБТ. В ГС – в 21,4% (9 пациентов,  $p < 0,05$ ) случаев наблюдалось развитие амплификации ЛУ: у восьми МЛУ перешло в ШЛУ МБТ (19%), у одного (2,4%) МЛУ – в пре-ШЛУ МБТ.

Таким образом, использование ИП в составе комплексной терапии у пациентов с деструктивными формами ТБ лёгких позволяет достичь достоверно более высоких показателей эффективного лечения, по данным отдаленных результатов.

### Выводы

Разработанный алгоритм комплексного лечения деструктивных форм туберкулёза лёгких позволяет персонализировать коллапсотерапевтические методы. Использование данного алгоритма позволяет достичь абациллирования в более ранние сроки (до 6 месяцев – у 61,9%); повысить частоту закрытия полостей на 39,6%, добиться повышения клинического излечения (по данным отдаленных результатов лечения) на 23,8%, снижения амплификации лекарственной устойчивости – на 14,3%, летальности – на 11,9%.

### Литература

1. Смертность и распространенность, как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И. А. Васильева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 9-21. – doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21.
2. Динамика распространенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / В. Б. Галкин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – № 3. – С. 5-12.
3. Эффективность патогенетического лечения у больных туберкулезом легких с экссудативным типом воспалительной тканевой реакции / Л. А. Шовкун [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2016. – № 1. – С. 87-91.
4. Зетов, А. Ш. Хирургическое лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза (обзор) / А. Ш. Зетов, К. Д. Еримбетов // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2016. – № 3. – С. 6-13.
5. Как улучшить результаты лечения деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя? / Е. И. Кильдюшева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5 – С. 77-78.
6. Методы сочетанной коллапсотерапии и клапанной бронхоблокации в лечении деструктивного

туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью возбудителя / Е. Н. Скорняков [и др.] // Медицинский альянс. – 2015. – № 1. – С. 118-119.

### References

1. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, Sterlikov S A. Smertnost i rasprostranennost, kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionah VOZ, stranah mira i v Rossijskoj Federacii. Chast 1. Zaboлеваemost i rasprostranennost tuberkuleza [Incidence, mortality and prevalence as indicators of tuberculosis burden in WHO regions, countries of the world and the Russian Federation. Part 1. Tuberculosis incidence and prevalence]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2017;95(6):9-21. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-6-9-21. (Russian).
2. Galkin VB, Sterlikov SA, Balasanyants GS, Yablonsky PK. Dinamika rasprostranennosti tuberkuleza s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivostju [K. Changes in the prevalence of drug resistant tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2017;95(3):5-12. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-3-5-12. (Russian).
3. Shovkun LA, Kampos ED, Konstantinova AV, Franchuk IM, Volodko NA. Jeffektivnost patogeneticheskogo lechenija u bolnyh tuberkulezom legkih s jekssudativnym tipom vospalitelnoj tkanevoj reakcii [Efficiency pathogenetic treatment of patients with pulmonary tuberculosis with exudative type inflammatory tissue reaction]. *Medicinskij vestnik Juga Rossii* [Medical herald of the south of Russia]. 2016;(1):7-91. (Russian).

4. Zetov ASH, Erimbetov KD. Hirurgicheskoe lechenie lekarstvenno-ustojchivogo tuberkuleza (obzor) [Surgical treatment of medicinal and steady tuberculosis (review)]. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo. instituta usovershenstvovanija vrachej* [Herald of Almaty state institute of advanced medical education]. 2016;(3):6-13. (Russian).
5. Kildjusheva EI, Motus IJa, Skornjakov SN, Zaletaeva GE, Medvinskij ID, Cvirenko AS, Egorov EA. Kak uluchshit rezultaty lechenija destruktivnogo tuberkuleza legkih s lekarstvennoj ustojchivostju vozбудitelja? *Tuberkulez i bolezni legkih* [Tuberculosis and Lung Diseases]. 2015;(5):77-78. (Russian).
6. Skornjakov SN, Kildjusheva EI, Zaletaeva GE, Motus IJa, Medvinskij ID, Basyrov RT, Cvirenko AS, Kravchenko MA. Metody sochetannoj kollapsoterapii i klapannoj bronhoblokacii v lechenii destruktivnogo tuberkuleza legkih s lekarstvennoj ustojchivostju vozбудitelja. *Medicinskij aljans*. 2015;(1):118-119. (Russian).

## ALGORITHM OF COMPLEX TREATMENT OF DESTRUCTIVE FORMS OF PULMONARY TUBERCULOSIS AND ITS RATIONALE

Yu. A. Sheifer, I. S. Gelberg

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* In destructive forms of pulmonary tuberculosis, especially in the presence of drug resistance of mycobacteria, one of the ways to increase the effectiveness of therapy is the use of collapse therapeutic techniques in various modifications.

*Purpose of the study:* to develop and substantiate an algorithm for complex treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis, using artificial pneumothorax (AP).

*Material and methods:* A cohort of 84 people with destructive pulmonary tuberculosis was formed. It was divided into two groups: 42 patients in the main group (chemotherapy (ChT) + AP) and 42 in the comparison group (ChT).

*Results:* an algorithm for the treatment of patients with destructive forms of pulmonary tuberculosis was formulated. Within a period of up to 6 months, abacillation was achieved in 61.9% of cases in the main group (MG), and in 18.9% ( $p < 0.05$ ) in the comparison group (CG). By the 10th month of treatment, the closure of decay cavities was achieved in 78.7% of cases in the MG and in 42.8% ( $p < 0.05$ ) in the CG. By 12 months the closure of decay cavities was observed in 92.1 and 52.4% of cases respectively ( $p < 0.05$ ).

*Conclusions:* The use of the algorithm for the complex treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis makes it possible to achieve abacillation at an earlier time (up to 6 months - in 61.9%). It also allows to increase the frequency of cavity closure by 39.6% as well as achieve an increase in clinical cure (according to long-term results of treatment) by 23.8% and a decrease in the amplification of drug resistance and mortality by 14.3% and 11.9% correspondingly.

**Keywords:** destructive tuberculosis, prognosis, predictors, artificial pneumothorax, complex treatment, algorithm, specificity, sensitivity

**For citation:** Sheifer YuA, Gelberg IS. Algorithm of complex treatment of destructive forms of pulmonary tuberculosis and its rationale. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):36-39. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-1-36-39>.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Шейфер Юрий Альбертович / Sheifer Yuri, e-mail: jura-med@mail.ru, ORCID:0000-0002-6189-0292

Гельберг Илья Самуилович / Gelberg Ilya, e-mail: phthiza@grsmu.by

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 23.09.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.01.2021